

病理組織学的研究からみたイソニコチン酸 ヒドラジドの毒作用について

I. 急性中毒死例

駒木 嗣雄 山本 利治

札幌医科大学病理学教室, 薬理学教室 (指導 新保教授, 田辺教授)

Pathological and Histological Studies on the Toxic Effect of Isonicotinic Acid Hydrazide on Mice

I. Acute Toxication

By

TSUGUO KOMAKI and TOSHIJI YAMAMOTO

Departments of Pathology & Pharmacology, Sapporo University of Medicine

(Directed by Prof. K. SHIMPO & Prof. T. TANABE)

緒 言

INAH の効果が本年 2 月米國の各新聞に誇張して大々的に発表され, これが我國の新聞にも轉載され, 大いに世人の注目をひき, 殊に結核患者に多大の期待を持たせた。

我國においても本剤の結核治療剤としての期待が大きく關係当局並びに研究機関は全力をあげてその結核菌に対する効果及び本剤の毒作用を研究しつつある。

我々の研究室においても, 厚生省結核治療法研究協議会の研究の一環として, 北大結核研究所より提供された山之内製薬会社のピリナールについて, その毒性を病理組織学的に調べる機会を得た。

実 験 方 法

体重 12 g 以上の成熟マウスに 200 mg~400 mg/kg の INAH 水溶液を 1 回経口的に與え, この死亡するのを待つて全身臓器をパラフィン切片または凍結切片として, ヘマトキシリー-エオジン, Sudan III 染色によつて検索を進めた。

実 験 成 績

R. 8: INAH 4 mg/10 g 投與後 30 分で死亡。

脳: 著変は認められない。

心: 心筋間に赤血球が滲出して存在するのが見られる。

肺: 充血は相当高度のものであり, 肺胞壁の胞厚, 細胞浸潤, 滲出液の出ている所見はない。

肝: 肝細胞質はエオジンに顆粒性に染らず, いわゆる顆粒崩壊の像を呈しており, また散在性に空泡形成が見られる。充血及び核の変性壊死などは見られないが, 星細胞は中等大に肥大している。脂肪染色では, 中等大の脂肪滴が原形質の周辺に並んでいるのが見られる。また脂肪沈着は小葉の全体にわたり, 割に瀰漫性に存在するが, 一般に周辺層に強い様である。

脾: 脾髄細胞は相当に増殖しているが, 濾胞は萎縮状となり, 中心動脈に沿つた部分のリンパ球が壊死または変性に陥つているのを見る事が出来る。

腎: 正常で脂肪変性は認められない。

副腎: 髓質の血管が極く軽度拡張を示している他に, 脂肪含有量も正常である。

R. 9: INAH 4.8 mg 投與後 1 時間で死亡。

脳: 充血変性は共に認められない。

肺: R. 8 と同様の所見であるがこれに加うるに, 肺胞壁が軽度浮腫状肥厚を呈するのが見られる。

肝: Sudan III 染色によると, 大滴性の中心性脂肪変性が見られ, 他は R. 8 と大差無い。

脾: 軽度の充血がみられ, 脾髄細胞はそれほど増殖していない。濾胞内リンパ球は変性に陥り, ことに中心動脈

INAH による急性中毒鼠マウスの各臓器病變

動物 番号			脳		心			肺				肝					脾			腎				副腎	
	経口 投與量 mg	死 亡 時 間	充 血	変 性 壊 死	心 筋 間 赤 血 球	筋 細 胞 変 性 壊 死	細 胞 浸 潤	充 血	変 性 壊 死	胞 隔 肥 厚	細 胞 浸 潤	充 血	肝 細 胞 壊 死	顆 粒 狀 崩 壊	星 細 胞 肥 大	脂 肪 変 性	充 血	脾 髓 細 胞 増 殖	濾 胞 変 性	充 血	細 尿 管 変 性	糸 球 体 変 性	脂 肪 変 性	皮 質 病 変	髓 質 充 血
R 8	4/10g	30分	—	—	+	—	—	++	—	—	—	—	—	+	++	++	—	++	+	—	—	—	—	—	±
R 9	4.8	1時間	—	—	—	—	—	++	—	—	—	—	—	+	++	++	±	±	+	+	—	—	—	—	±
R11	4.8	〃	—	—	—	—	—	++	—	±	—	++	—	++	++	++	—	—	+	+	—	—	—	—	+
R12	4.8	1.5時間	—	—	—	—	—	++	—	±	—	++	—	+	+	++	—	—	++	+	+	—	—	—	—
R13	5	30分	±	—	—	—	—	++	—	++	+	++	—	±	+	+	—	±	++	+	+	—	—	—	—
R14	5	20分	+	—	—	—	—	++	—	—	—	—	—	+	+	++	+	—	++	+	—	—	—	—	—
R15	3	30分	+	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	+	++	++	+	—	++	+	—	—	—	—	±
R16	3	1時間	—	—	—	—	—	+	—	±	—	—	—	+	++	++	—	±	++	+	—	—	—	+	+
R17	3	〃	—	—	+	—	—	+	—	±	—	—	—	+	++	++	++	—	++	+	—	—	—	—	±
R18	3	〃	—	—	—	—	—	++	—	++	++	++	—	+	+	++	±	—	+	—	—	—	—	+	+
R19	2	2時間	±	—	±	—	—	++	—	—	—	++	—	+	+	+	++	—	++	±	—	—	—	—	—
R20	2	〃	++	—	±	—	—	++	—	—	—	+	—	+	+	++	++	—	++	+	—	—	—	—	—
R21	2	1時間	—	—	±	—	—	++	—	—	—	—	—	++	+	±	—	—	—	±	—	—	—	+	—

の附近は濾胞全体にわたつて見られる。変性を起したリンパ球には核濃縮せるもの、また核がヘマトキシリンに著しく被染色性を失つたものなどが見られる。

腎： 軽度の充血が見られるだけである。

副腎： 髓質は軽度の血管拡張が見られ皮質のリポイドは殆ど正常である。

R. 11: INAH 4.8 mg 投與後 1 時間で死亡。

脳： 著変なし。

心： 著変なし。

肺： R. 8 の所見と大体同じであるが、一部分に局所的出血を認める。

肝： 肝細胞自身の病変は R. 8 と似ているが、Sinusoid に中等度の充血を見る。また瀰漫性で大滴性の脂肪滴の Sinusoid に沿つて並んでいるのが見られる。

脾： 前例同様にリンパ球の軽度の変性が見られる他、赤髄には特別な事はない。

腎： 軽度の毛細管充血が見られるだけで脂肪変性は証明出来ない。

副腎： 正常である。

R. 12: INAH 4.8 mg 投與後 1 時間 30 分で死亡。

脳： 著変なし。

心： 著変なし。

肺： R. 8 と同じ所見である。

肝： 中等度の充血が Sinusoid にあり、中心性脂肪変性が見られ、滴は中等大のものが多い。

脾： 濾胞には相当強いリンパ球の変性がみられるが、赤髄には著変は見られない。

腎： 軽度の毛細管充血がある他に、軽度の変性が主部細尿管に見られたが、脂肪変性は認められない。

副腎： 殆ど正常である。

R. 13: INAH 5 mg 投與後 30 分で死亡。

脳： 著変なし。

心： 著変なし。

肺： 肺胞内に滲出液が出て、その中に少数の白血球が遊走しているのを見る。

肝： 充血が中等度に見られる他は、原形質の病変は R. 8 と同じであるが、被膜に近く軽度の中心性脂肪変性を見る。

脾： 濾胞内リンパ球には極く軽度の変性が見られ、赤髄においては、極く軽度の脾髓細胞の増殖を見る。

腎： 軽度の毛細管充血と、主部細尿管の変性を見るが、脂肪変性はない。

副腎： 正常である。

R. 14: INAH 5 mg 投與後 20 分間で死亡。

脳： 軟脳膜に充血を見る。

心： 著変なし。

肺： R. 8 と同じ所見である。

肝： R. 8 と同じく充血もない。不規則な瀰漫性の脂肪変性を認め、脂肪滴も大中小種々であり一定の配列などは認められない。

脾： 著変なし。

腎： 軽度の毛細管充血が認められるだけで、脂肪変性などは見られない。

副腎： 髓質には充血が見られ、皮質にはリポイドが減少している。

R. 15: INAH 3 mg 投與後 30 分で死亡。

脳： 軟脳膜に軽度の充血が見られる。

心： 著変なし。

肺： 限局性の膿瘍を見るが、これは特発性のものと思われる。その他は R. 8 と同程度の所見である。

肝： 充血はみられず、その他は R. 8 と同じ所見である。また不規則な瀰漫性の脂肪変性がみられ、脂肪滴は大滴性のものが多い。

脾： 軽度の充血が赤髄に見られ、脾髄細胞には特別な事はないが、濾胞には相当高度のリンパ球の変性が見られる。

腎： 毛細管充血がみられる程度である。

副腎： 髓質に軽度の充血があり、皮質のリポイドは軽度減少している。

R. 16: INAH 3 mg 投與後 1 時間で死亡。

脳： 軟脳膜に軽度の充血がみられる。

心： 著変なし。

肺： 所々に特発性の膿瘍を見る以外には肺胞内には漿液及び、少数の白血球の滲出を認める。充血は極く軽度である。

肝： 充血はみられず、その他は R. 8 の所見と似ている。また大滴性の中心性脂肪変性を認める。

脾： 充血はみられず、脾髄細胞は極く軽度増殖している。濾胞内リンパ球の変性は中等度である。

腎： 軽度の毛細管充血が見られるが、細尿管、糸球体には特別の所見は得られない。脂肪の証明は出来ない。

副腎： 皮質にかけて出血が見られるがリポイドは正常に存在している。

R. 17: INAH 3 mg 投與後 1 時間で死亡。

脳： 著変なし。

心： 筋線維間に赤血球の濾出するのを認める。

肺： R. 8 と同じ所見である。

肝： 充血は見られず、その他の所見は R. 8 と同じである。しかし不規則な瀰漫性の脂肪変性が証明され、滴も大中小種々である。

脾： 相当高度の充血がみられ、濾胞内リンパ球の変性は中等度に見られる。

腎： 軽度の毛細管充血が見られる他に、特別な変化はない。脂肪の証明も出来ない。

副腎： 殆ど正常である。

R. 18: INAH 3 mg 投與後 1 時間で死亡。

脳： 著変なし。

心： 著変なし。

肺： 胞隔性肺炎の所見であつて、肺胞壁の肥厚は著しく、ここに中好球、單球の浸潤が認められ、肺胞内には少量の滲出液を入れている。この滲出液の中にも少量の中好球を認める事が出来る。

肝： Sinusoid には中等度の充血がみられ、肝細胞自身の病変は、R. 8 と同じである。また軽度の中心性脂肪変性が認められ、滴の中等大のものが、原形質内の周辺部に規則正しく並んでいるのが認められる。

脾： 極く軽度の充血が見られ、濾胞の変性が軽度に見られる。

腎： 著変は認められない。

副腎： 髓質には軽度の充血が見られ、皮質は著しく扁平となり、リポイドも減少している。

R. 19: INAH 2 mg 投與後 2 時間で死亡。

脳： 軟脳膜に軽度の充血がみられる。

心： 著変なし。

肺： R. 8 と同じ所見である。

肝： Sinusoid に中等度の充血が見られ、肝細胞自身の病変程度は R. 8 と同じであるが、小滴性の極く軽度の中心性脂肪変性をみる。

脾： 充血は赤髄に中等度みられ、濾胞内におけるリンパ球は中等度変性に陥る。

腎： 毛細管充血が見られる他に異常は認められない。

副腎： 著変なし。

R. 20: INAH 2 mg 投與後 2 時間で死亡。

脳： 脳実質内血管の軽度の拡張が見られ、また軟脳膜にも軽度の充血がみられる。

心： 著変なし。

肺： R. 8 と同じ所見である。

肝： Sinusoid の充血は軽度で、肝細胞自身の病変は R. 8 と同程度である。中または小滴性脂肪が辺縁帯に沈着している。

脾： 赤髄における充血は軽度であり、濾胞内リンパ球の変性は中等度に見られる。

腎： 軽度の充血以外には著変なし。

副腎： 著変なし。

R. 21： INAH 2 mg 投與後 1 時間で死亡。

脳： 軽度の浮腫が認められる。

心： 筋線維間に、少数の赤血球が滲出しているのを見る。

肺： 肺氣腫状であるが、肺胞壁は著しく胞厚を示し、これに中好球、單球などが滲潤している。

肝： 充血はみられず、肝細胞自身は、R. 8 と同じ所見である。2, 3 の中心静脈を囲んで、極く軽度の脂肪変性が見られる。

脾： 異常は認められない。

腎： 極く軽度の毛細管充血がみられる他には異常はない。

副腎： 髓質には充血はみられないが、皮質のリポイドは著しく減少している。

総括

以上を総括してみると、

脳においては、R. 14, 15, 16, 20 に軽度の軟腦膜の充血がみられ、また R. 21 に軽度の脳水腫の所見が得られた。それ以外には神経細胞の変性乃至は壊死等を認める事は出来なかつた。

心臓においては、極く軽度の心筋線維間出血が、R. 8, 17 の 2 例に見られたに過ぎず、筋細胞には特別の病変はみられなかつた。

肺臓では一般に充血がみられ、肺胞壁は充満した赤血球で一見胞厚の像を示すが、詳細な鏡検によつて壁自身は決して肥厚していない事が証明出来る。ただ R. 13, 18 においては胞隔性肺炎の所見で、胞壁が著しく肥厚しているのが認められる。細胞浸潤殊に中好球、單球の滲出がこの 2 例に認められた他、寄生虫によると思われる特発性の腦瘍が R. 14, 16 に認められたに過ぎない。

肝臓では Sinusoid における充血が R. 11, 12, 13,

18, 19, 20 の 6 例に認められ、これは藥物の量とは直接的に関係がない様である。肝細胞においては、一般に原形質は顆粒崩壊の像を示し、またこの様な原形質内に、大中小種々の空泡形成が見られる。星細胞は一般に膨化肥大の形をとり、相当強い活性像を呈している。Sudan III 染色によると、大部分において、中心性脂肪変性を示し、2, 3 の例に、辺縁性または瀰漫性のものが見られた。

脾臓では、軽度乃至中等度の充血が、R. 15, 17, 19, 20 に見られ、また脾髓細胞の増殖を示しているのが R. 8 に見られた。脾における最も特徴のある所見は濾胞におけるリンパ球の変性であつて、大部分のそれは、ヘマトキシリン及びエオジンに染色性が悪く、細胞間の境界も不明となつている。また 2, 3 の例において、中心動脈を取囲んで、同心性の円形変性層を形成するなど、全く特異な所見である。

腎臓においては、全例を通じて、軽度の毛細管充血がみられる他には細尿管及び糸球体には特別の所見は見られない。脂肪の証明も全例において出来なかつた。

副腎では、一般に皮質のリポイド含量は正常に近いものであり、髓質の極く軽度の充血を除けば特記すべき異常な所見は見られない。

なお考按は次回に発表する INAH 長期投與実験の所で一括して述べる事にする。

結 論

INAH の 1 回大量投與による急性中毒屍マウスにおいて、腦膜、肺、肝、脾、腎の諸臓器に充血を認める他、肝の脂肪変性及び脾臓の濾胞内リンパ球の変性壊死を認めた。

Summary

Mice injected with a lethal dose of Isonicotinic acid hydrazide (INAH) were autopsied.

Congestion in meninges, lungs, liver, spleen, and in kidneys, fatty degeneration of the liver cells and the characteristic necrosis of the center of splenic follicles have been observed as histological changes.